

VÝUKOVÝ MATERIÁL NAD NADSTAVBOVOU PLATFORMOU PBPK

Michal Huptych, Lenka Lhotská, Jiří Potůček

Anotace

Oblast Physiological Based Pharmacokinetic (PBPK) modelování je stále důležitější ve všech oborech medicíny. Existuje řada knih a materiálů popisujících problematiku PBPK modelování z různých úhlů. Není však zcela dostupný materiál, který by vytvářel výukové podklady pro všechny zapojené skupiny v odpovídající komplexnosti. Projekt Nadstavbová platforma PKPB (Supplementary platform PKPB), podpořený v rámci grantu TRIO FV40426, si klade za cíl vytvoření materiálu pro biomedicínské inženýry a informatiky, farmaceuty i lékaře. V této chvíli je výukový materiál rozdělen do čtyř základních částí – části věnované kybernetice a obecné teorii řízení a analýze citlivosti modelů biologických systémů, části o farmakodynamice a farmakokinetice, části věnované základům molekulární biologie a genetiky, a části věnované kompartmentovým modelům pro farmakokinetiku. První část kybernetiky a obecné teorie řízení se zabývá oblastmi identifikace modelu, odhadu parametrů, stavovému popisu, reziduální analýze a dalším. Dále se tato část věnuje analýze citlivosti modelů biologických systémů, je věnována hlavně definici a využití Sensitivity function, návrhu experimentu a Bayesovské statistice a jejímu využití v oblasti PBPK modelování. Druhá část popisuje základní principy farmakodynamiky a hlavně farmakokinetiky. Třetí část je dedikována základům molekulární biologie a genetiky, je tvořena experty v dané problematice a věnuje se hlavně definici terminologie, vybraným metodám v oblasti molekulární biologie a genetiky, a farmakogenetice a farmakogenomice. Poslední část je vedle základního úvodu zaměřena na bližší popis kompartmentových modelů, nelineární farmakokinetice, farmakodynamickým modelům a integrovaným farmakokinetickým-farmakodynamickým modelům a PBPK modelování. U všech částí se počítá s řadou příkladů na základní i pokročilé úrovni pro pochopení

oblastí samotných i pro jejich provázání s oblastí PBPK. Samozřejmě nejvíce interaktivních příkladů je připravováno pro čtvrtou část, kde jsou příklady tvořeny v nástroji Edsim++, který byl přímo vyvinut za účelem modelování v oblasti farmakokinetiky a PBPK, a který je optimalizován pro využití i netechnicky vzdělanými uživateli. Jednotlivé kapitoly jsou sestaveny tak, aby bylo jasné, které informace jsou zásadní pro jednotlivé obory (inženýři, farmaceuti, lékaři) a připravuje se vzájemné provázání. Tím bude zajištěna nejlepší možná využitelnost materiálu pro všechny zainteresované skupiny.

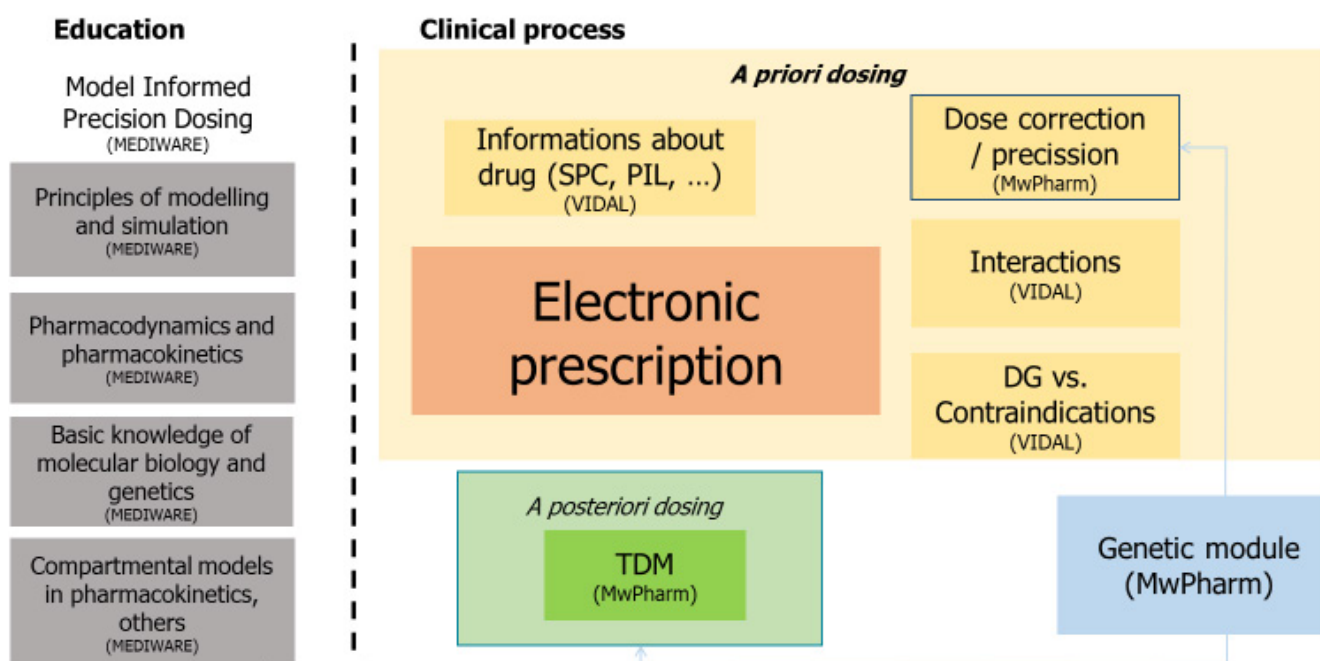
Klíčová slova

výukové materiály, farmakodynamika, farmakokinetika, Physiological Based Pharmacokinetic

1 Úvod

Náplň výukového materiálu je založena na požadavcích z praxe pro uživatele, kteří budou pracovat ve vývojových centrech farmaceutických firem, v nemocnicích na odděleních klinické farmakologie a biochemie, nefrologických centrech apod. V materiálech popsaná témata jsou však aplikovatelná i při tvorbě a použití modelů v dalších odvětvích (např. epidemiologie). Podstatná část vytvářeného výukového materiálu je dedikována pro příklady použití modelů. Základní myšlenka materiálu je zobrazena na obrázku 1, kde rozřazení výukových oblastí popsaných v materiálu je v levé části.

Na rozdíl od mnoha publikací, které se zabývají zejména rozбором modelů, je materiál zaměřen i na teoretické matematické základy v oblasti kybernetik, obecné teorie systémů a modelování biologických systémů, proces od analýzy biologického systému přes matematický model, odhad parametrů modelu v rozsahu zvolených kritérií až po citlivostní analýzu, až po experimenty. Materiál též zahrnuje oblast genetiky, která je pro precizní dávkování léčiv stále důležitější součástí. Výuková platforma vychází v celé řadě oblastí ze skript [1], které však v řadě oblastí rozšiřuje a navazuje na ně. Teoretické znalosti jsou připravovány jako ilustrace na řadě příkladů v oblasti optimální



Obrázek 1 – Schéma pro optimální farmakoterapii – základní rozdělení studijního materiálu platformy PBPK (vlevo), odpovídající klinické procesy (vpravo)

zace dávkování léčiv. Příklady se nejvíce zaměřují na nejčastěji používané modely ve farmakokinetice s využitím modelovacích nástrojů Modelica a hlavně Edsim++ a s ilustracemi využití modelování v návrhu optimálního dávkování léčiv zpracovaného v systému MWPharm (klinický farmakokinetický program).

2 Teoretické základy modelování biologických systémů

Kapitola věnovaná teoretickým předpokladům je obsáhlou kapitolou shrnující značné množství okruhů. Další komplikace této kapitoly může být v jejím (logicky) silně technickém zaměření, které může být pro netechnické čtenáře komplikovanější. Nicméně okruhy předkládané v této kapitole jsou zásadní i právě pro tyto obory (farmaceuti, lékaři) a nejsou pro tyto obory zcela neznámé (např. z hlediska fyziologie). Hlavním záměrem této kapitoly je předložit základy pro řešení úloh modelování a simulace.

Text předkládá základní výklad pojmů modelování a simulace jakožto konceptualizaci řešení úlohy reálného systému/procesu pomocí vytvoření matematické reprezentace tohoto systému, a následně počítačového modelu, a ověření správnosti této konceptualizace v definovaném rozsahu a získávání nových znalostí pomocí iterativního procesu simulace. Tento proces lze definovat jako experiment pro zkoumání způsobilosti navrženého modelu pro reprezentaci daného reálného procesu. V procesu modelování zde vystupuje jako hlavní nástroj počítač, který umožňuje jak proces tvorby modelu a jeho reprezentaci, tak proces simulace. Možná v protikladu se zdá být požadavek na znalosti teoretických (matematických) základů, které vystupují v procesu modelování a simulace, ve smyslu již existujících nástrojů, které tvoří v počítačovém prostředí moduly implementující tyto základní teoretické prvky. Avšak pro řadu úkonů je nanejvýše vhodné, aby uživatel pokročilejších nástrojů byl s těmito základy obeznámen. Z tohoto důvodu jsou v teoretických základech zahrnuty i základy kybernetiky a obecné teorie řízení.

Jednou ze základních a charakteristických složek procesu modelování (obecně řízení) je zpětná vazba, jakožto porovnávání měřených výstupů reálného systému a výstupů počítačového modelu. Většina biologických regulací má zpětnovazebný charakter na různých úrovních. Zpětná vazba umožňuje zpřesňování modelu v daných kritériích, tj. získání co nejlepšího souladu mezi výstupem reálného systému a výstupem modelu.

Speciálním druhem modelů biologických systémů jsou pak tzv. kompartmentové modely, kterým je v rámci materiálu věnována samostatná část, neboť právě tyto modely jsou využívány pro modelování kinetiky různých látek a jejich metabolitů v organismu. Tedy jednou z oblastí využití vícekompartmentového regulovaného modelu je lidský organismus. V něm regulace umožňuje udržovat rovnováhu fyziologických a biochemických systémů a reagovat a minimalizovat vzniklé odchylky od ustáleného stavu.[1]

Další důležitou součástí oblasti teorie řízení jsou identifikace modelu, stavový popis a odhad parametrů. Vedle základních principů a matematického popisu modelu se zde materiál zabývá právě kompartmentovými modely a zdůvodněním jejich vhodnosti v dané oblasti a užitím právě pro biologické systémy. Materiál pracuje s popisem analýzy ve třech fázích [2], počínaje vývojem struktury modelu pro daný biologický proces, přes matematický popis tohoto modelu až k odhadu parametrů modelu, volby adekvátní struktury a návrhu experimentu pro ověření modelu (tzv. inverzí úloha) [1].

U odhadů parametrů modelů je v materiálu vedle popisu základních metod a způsobu definování úlohy také zahrnut popis odhadu parametrů v tzv. populační analýze s využitím Bayesova teorému. Populační analýza je v oblasti modelování

farmakokinetiky velmi významnou součástí. Z tohoto důvodu jí je věnována samostatná část materiálu a v návaznosti na využití tzv. Iterative Two-Stage Bayesian Technique (ITSB) [3] obsahuje materiál také základní popis Bayesova teorému s příklady jeho využití. Dále je v části věnované metodám odhadu parametrů začleněno testování adekvátnosti navržené struktury modelu. U modelování složitých systémů jako biologické systémy jsou, se totiž často můžeme potkat s problémem neadekvátnosti výchozí hypotézy, případně s více hypotézami, a tedy i více modely. V takovém případě musíme definovat kritérium pro určení míry adekvátnosti modelu, resp. pro určení, který z navrhovaných modelů je nejadekvátnější. Proto je samostatná podkapitola věnována analýze rozptylu a přesnější reziduální analýza, která dokáže odhalit i drobnější neadekvátnosti modelu. Dalším závažným blokem do teoretických základů s popisem citlivostní analýzy u modelů biologických systémů a je citlivostní funkce. Na základě průběhu citlivostních funkcí lze usuzovat vliv (i malých) změn parametrů modelu na výstup modelu. Určení jakosti odhadu parametrů modelu pomocí citlivostních funkcí, což hraje významnou úlohu v procesu návrhu nového experimentu, resp. doplňkového experimentu v případě, že je toto potřeba. Celá tato část je uzavřena blokem věnovaným metodice návrhu experimentu pro vytvoření a ověření modelu v návaznosti na všechny výše popsané součásti procesu modelování.[1]

3 Farmakokinetika, farmakodynamika

V kapitole věnované farmakokinetice a farmakodynamice jsou rozebrány základní principy modelování těchto dvou procesů. Farmakokinetika se zabývá distribucí léčiv v organismu v závislosti na času od podání. Léčivo může být podáváno v různých formách (je různě absorbováno), je v organismu různě distribuováno, dochází k jeho metabolizaci a různými cestami je z organismu vylučováno (ADME procesy). Farmakokinetika popisuje kvantitativní obraz těchto procesů na základě matematických modelů průběhů „zpracování“ léčiva v organismu. Farmakokinetické (PK) modely tedy popisují absorpci, distribuci, metabolismus a eliminaci léčiva v těle pomocí kompartmentových modelů. Farmakodynamické (PD) modely předpovídají biochemický nebo fyziologický účinek léčiva na tělo. Farmakokineticko-farmakodynamické (PKPD) modely integrují komponentu farmakokinetického a farmakodynamického modelu do jednoho celku matematických výrazů, který pak umožňuje popsat časový průběh intenzity účinku v reakci na dávku léčiva. Kapitola rozebírá základní pojmy a procesy, které jsou v oblasti farmakokinetiky definovány, jako jsou koncentrace léčiva v plazmě, která je základním měřeným parametrem důležitým pro další kroky. Věnuje se definování a určení vztahu dávky léčiva a odpovědi organismu a vztahu k stanovení terapeutického rozsahu. Popisuje propustování léčiv přes membrány, neboť distribuce léčiva v organismu probíhá postupem různými biologickými membránami a u většiny léčiv se uskutečňuje tento přestup prostou difúzí (lze modelovat na základě prvního Fickova zákona). Dále se věnuje způsobům modelování distribuce a metabolizace léčiv na základě způsobu podání a absorpce léčiv.

4 Základy molekulární biologie a genetiky

Genetika je v oblasti farmakologie a modelování dávkování léčiv stále více významným faktorem. Farmakogenetika studuje genetickou variabilitu reakce organismu na léčiva, tedy právě vazby na procesy vstřebávání léčiv, jejich distribuce v organismu, přenos přes membránu, vylučování z organismu a další. Jak jsme uváděli v předchozí kapitole, jsou tyto procesy studovány v rámci farmakokinetiky, a tedy jsou farmakogenetika a farmakokinetika v mnoha ohledech propojeny. S rozvojem znalostí v oblasti genetiky se její vliv v optimalizaci dávkování

léčiv nejen stále rozšiřuje, ale i zpřesňuje. Z toho důvodu je v textu vytvářeného výukového materiálu samostatná kapitola věnovaná molekulární biologii a genetice. Kapitola je hlavně věnována představení terminologie, vybraným metodám v oblasti molekulární biologie a genetiky a oblasti farmakogenetiky a farmakogenomiky.

V oblasti optimálního dávkování léčiv se jedná hlavně o možnost určení rychlosti metabolizace účinných látek v závislosti na genotypu jedince. Tento faktor se ukazuje být velmi významným předpokladem ovlivňujícím výběr vhodných farmakokinetických modelů. V této oblasti je v posledních letech velký rozvoj ve volně přístupných zdrojích pro hodnocení vlivu účinných látek ve spojení s genetickými předpoklady, např. PharmGKB, ClinVar nebo SNPedia. Avšak poznatky v této oblasti jsou závislé na existujících studiích a na práci speciálních panelů a pracovních skupin (např. CPIC, Dutch Pharmacogenetics Working Group) věnujících se hodnocení vlivu genetiky na metabolizaci léčiv a dalších jejich vlastností spojených s genetickou informací (např. toxicita). Těmto finálním přiřazením však ještě předchází řada kroků, které nejsou ve své podstatě triviální. Jedná se hlavně o možnosti sekvenace genetické informace (Microarrays, NGS Next-Generation Sequencing) a s tím spojené další laboratorní metody. Proto jsou tyto metody v materiálech blíž popsány.

5 Kompartmentový model pro farmakokinetiku

V této části jsou podrobněji rozebrány teoretické základy pro jednodokompartmentový model a pro vícekompartmentové modely. U jednodokompartmentového modelu je spíše důležitá základní definice, kdy model předpokládá jednorázové podání léčiva přímo do krevního oběhu, a předpokládá, že se dávka prakticky okamžitě rovnoměrně rozptýlí v celém distribučním objemu a organismus je také uvažován jako homogenní systém, ze kterého se lék vylučuje konstantní rychlostí. Avšak v řadě případů je předpoklad homogeneity systému neplatný a pro větší přesnost je nutné organismus chápat jako systém skládající se z konečného počtu mezi sebou propojených kompartmentů. Jako základní příklady může posloužit několik ukávek dvoukompartmentových modelů např. jednoduchého lineárního systému, který popisuje přestup látky mezi dvěma kompartmenty prostou difúzí nebo dvoukompartmentového systému s jednou eliminací, kde léčivo vstupuje do prvního kompartmentu (např. krevního oběhu), vrátne se z něho přenáší do druhého (do ostatních tkání) a nevrátne se vylučuje pouze z prvního. Jiným příkladem mohou být situace, kdy je účinek léčiv daný nikoliv pouze množstvím podaného léčiva, ale také na základě jeho metabolitů.[1] Materiál předkládá dále příklady pro tříkompartmentové a čtyřkompartmentové modely. Pro lineární farmakokinetické modely jsou pak popsány způsoby podání léku intravenózní injekcí, intravenózní infuzí a extravaskulárním podáním. V teoretické části jsou modely popsány pomocí příslušných vzorců a schémat. V praktické části je pak navázáno modelováním a simulací v nástroji Edsim++.

Materiál obsahuje také část věnující se nelineární farmakokinetice. V řadě případů nejsou totiž splněny předpoklady pro lineární modely, jelikož některé z forem distribuce léčiva v organismu mají nelineární průběh. Zdroje nelinearity jsou různé (např. nasycení procesu rozdělení preparátu v tkáních nebo nelineární procesy metabolických přeměn, vázání léků bílkoviny krve nebo tkání apod.) a materiál obsahuje některá jejich specifika. V takových případech je nutné využít nelineárních modelů a pro výukový materiál existují příklady jako např. farmakokinetické modely používané při sledování funkční aktivity jater, kde existují kvadratické závislosti mezi vychytáváním látek jaterními buňkami a jejich koncentrací v plazmě či bylo zjištěno, že nelinearita kinetiky dané látky je závislá na její koncentraci v játrech.

6 PBPK

Fyziologicky založené modelování farmakokinetiky (PBPK) je matematická modelovací technika pro predikci absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování (ADME procesy) syntetických nebo přírodních chemických látek u biologických systémů. Modelování PBPK se používá ve výzkumu a vývoji léčiv ale i při hodnocení zdravotních rizik. Modely PBPK vytvářejí svou funkcionalitu na základě matematické reprezentace anatomických, fyziologických, fyzikálních a chemických jevů zapojených do komplexních procesů ADME. PBPK modely stále mají nemalou míru zjednodušení a jsou postaveny na empirických znalostech, ale představují podstatné rozšíření použitelnosti ve srovnání s klasickými farmakokinetickými modely založenými na empirických funkcích. PBPK modely mohou mít čistě prediktivní použití, ale díky vývoji bayesovských statistických nástrojů schopných vypořádat se s komplexními modely jsou tyto modely použitelné i v oblastech jako je statistická inferenze, a to jak pro hodnocení rizika toxicity, tak pro vývoj terapeutických léků. Modely PBPK a priori spoléhají na anatomickou a fyziologickou strukturu těla a do určité míry na biochemii. Obvykle se jedná o vícekompartmentové modely s kompartmenty odpovídajícími předem definovaným orgánům nebo tkáním, s propojením odpovídajícím krevním nebo lymfatickým tokům (vzácněji difúzi). V každé části lze zapsat systém diferenciálních rovnic pro koncentraci nebo množství látky a jeho parametry představují např. průtoky krve, objemy orgánů atd. Avšak tento popis těla je nadále zjednodušený a je vždy potřeba najít rovnováhu ve složitosti modelu, jeho řešitelnosti (opět proces konceptualizace). Kromě výhody umožňující definovat a priori informace o hodnotách parametrů je také výhodou těchto modelů možnost snadného převedení z jednoho druhu podání léčiva na jiný (např. inhalace na orální podání).[4]

7 Edsim++

Edsim++ je objektově orientovaný farmakokineticko-farmakodynamický modelovací nástroj pro použití ve vzdělávání a výzkumu. Edsim++ se odlišuje od jiných modelovacích software pro PKPD hlavně z následujících důvodů [5]:

- Edsim ++ není univerzální modelovací nástroj, který lze použít ve více aplikačních doménách.
- Místo toho se Edsim ++ zaměřuje na modelovací aplikace PKPD.
- Tato jasná jednoznačná volba vedla k velmi snadno použitelné, ale výkonné aplikaci.
- Edsim ++ lze použít pro širokou škálu problémů s modelováním PKPD.
- Objektovou knihovnu Edsim ++ PKPD může koncový uživatel rozšířit.
- Aplikace Edsim ++ je koncipována jako modulární platforma (jeho záběr může být rozšířen).
- Edsim ++ je velmi vhodný pro použití ve výzkumu a vzdělávání.

Model se skládá z jednoho nebo více objektů, přičemž každý objekt představuje konkrétní proces PKPD (např. absorpce, distribuce nebo eliminace). Na druhé straně je každý objekt postaven z řady symbolů. Tyto symboly se používají v rovnicích PKPD. Objekty se v rámci nástroje Edsim++ dělí do sedmi různých kategorií objektů [5]:

Kategorie	Popis
Compartment	Kompartiment je kontejner pro materiál (látku, léčivo)
Input	Vstup zavádí nový materiál do kompartimentu
Output	Výstup odeberá materiál z kompartimentu
Transfer	Přenos přesouvá materiál ze zdrojového do cílového kompartimentu
Effect	Účinek se vypočítá z koncentrace v kompartimentu
Tool	Objekt nástroj se používá pro obecné úlohy, jako je sčítání a integrace
Patient	Objekt pacienta se obvykle používá pro škálování alometrických parametrů

Tabulka 1 – Přehled objektů v rámci nástroje Edsim++

Symbole představují základní stavební kameny objektu a používají se v rovnicích definovaných v tomto objektu. Rozlišujeme následující kategorie symbolů [5]:

Typ	Podtyp	Popis
Constants	Event Constants	Invariantní symboly používané v rovnicích událostí
	Option Constants	Neměnné symboly používané pro nastavení možností objektu
Parameters	Fittable Parameters	Časově invariantní symboly, které mohou být nařizovány
	Non-Fittable Parameters	Časově invariantní symboly, které nemohou být nařizovány
Variables	Interpolated Variables	Časově variantní symboly, které musí být interpolovány
	Differential Variables	Časově variantní symboly, které musí být integrovány

Tabulka 2 – Přehled typů symbolů v nástroji Edsim++

Nejzákladnějším příkladem je tvorba jednodokompartimentového modelu tvořeného jedním objektem typu vstup (I01), jedním objektem typu výstup (O01) a jedním objektem typu kompartiment (C01) (příklad na Obrázku 2A). V uvedeném příkladu je vstup dán injekčně (jedná se o jednodokompartimentový model) a výstup je dán obecně jako eliminace léčiva. Systém Edsim++ má všechny objekty předefinovány inteligentními výchozími hodnotami, takže po vytvoření modelu můžete přímo spustit simulaci. Příkladem interakce s modelem zde může být úprava eliminační konstanty, kterou lze nastavit po otevření eliminačního objektu O01 (dvojklik nad objekt O01). Ve vizualizaci kompartimentu C01 je pak možné po znovuspuštění simulace sledovat změnu profilu koncentrace. Chování modelu lze také ovlivnit převedením ovlivňovaného parametru např. z eliminační konstanty na Clearance, kdy se nastavená hodnota eliminační konstanty automaticky přepočítá na příslušnou hodnotu Clearance.

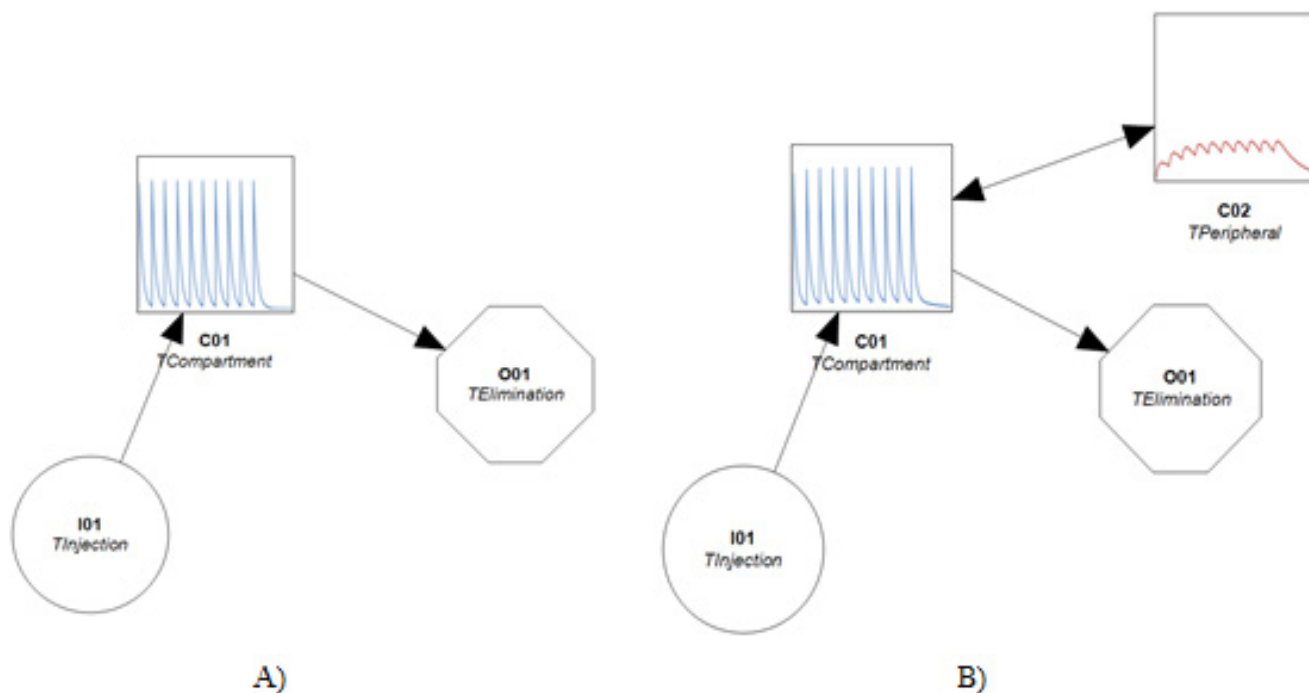
K předchozímu modelu přidáme další objekt typu Compartment. Tento druhý kompartiment je nastaven jako periferní prostor. Vzniká tak dvoukompartimentový model s kompartimenty C01 (zdroj) a C02 (cíl) (příklad na Obrázku 2B). Nyní opět lze spustit simulaci. Spojení mezi kompartimenty C01 a C02 je obousměrné, avšak stále platí, že C01 je zdroj a C02 je cíl. V obou objektech typu kompartiment opět můžeme sledovat profil distribuce látky.

V rámci Edsim++ PBPK je nyní připraveno příkladových 5 modelů pro Hydroxychloroquine (využívající univerzální model použitelný pro orální i intravenózní podání), Gentamycin u obězních dospělých (založený na práci [6]), Vancomycin u obězních dospělých (založený na práci [6]), Inzulín podle různých způsobů podání (založený na práci [7]) a Rosuvastatin a Atorvastatin (založený na práci [8]). U všech příkladů jsou postupně rozebrá-

ny jednotlivé objekty, nastavení jejich parametrů s ukázkami výsledků simulací. Na obrázku 3 je ukázka modelu v nástroji Edsim++ pro Atorvastatin s otevřeným oknem pro parametry (Par) u kompartimentu C01, který představuje koncentraci Atorvastatin acid (ATA) v plazmě. C02 reprezentuje koncentraci ortho-hydroxy-atorvastatin acid (o-OH-ATA) v plazmě. Oba kompartimenty jsou spojeny prostřednictvím objektu kategorie Transfer tvorba metabolitu. C01 je zdrojový kompartiment a C02 je cílový kompartiment.

Za účelem podpory byla do knihovny Edsim++ přidána řada nových/aktualizovaných objektů PBPK modelování. Názvy exkluzivních tříd PBPK mají předponu se znakem „P“. Jejich přehled s popisem je uveden v tabulce 3 [4].

Platforma Edsim++ využívá dvou základních modulů – modul s názvem MwPharm++ zpracovávající plazmatickou koncentraci léčiva (TDM) a modul KinPop++, což je modelovací nástroj pro vývoj populačního modelu. Tedy každý z modulů se používá pro jiný farmaceutický proces. MwPharm++ se používá pro modelové dávky pro jednotlivce na základě informací z modelu PKPD. A všechny informace o jednotlivcích se používají k upřesnění modelu populace pomocí KinPop++. Tím vzniknou dva cykly procesu, které se neustále opakují. První (tzv. krátkodobý) cyklus, v rámci získání přesného dávkování, začíná počáteční dávkou, která je podána pacientovi. Poté se měří plazmatická koncentrace léčiva (TDM). Údaje o pacientech, jako je vrcholová a dolní koncentrace léčiva, jsou zpracovávány pomocí modulu MwPharm++, kde se kombinují informace o průměrných parametrech PK populace (jako je clearance a distribuční objem) s jednotlivými kovarianty, jako je tělesná hmotnost, kreatinin atd. Poté znovu vypočítáme dávku a tato dávka je pak nazývána Model-Informed precision dosing. Právě tento proces může být navázán na genetické informace a určení metabolizace daného léku může být jejím využitím zjednodušeno a zkráceno.



Obrázek 2 – Příklad jednokompartmentového a dvoukompartmentového modelu v nástroji Edsim++.

Třída	Kategorie objektu	Popis
PCompartment	Compartment	Základní třída pro PTissue a PPeripheral
PTissue	Compartment	Distribuční prostor s omezeným průtokem (jednosměrný)
PPeripheral	Compartment	Distribuční oddíl s omezenou propustností (obousměrný)
PSystemic	Compartment	Arteriální nebo žilní systémový kompartment (začátek/konec)
PLumen	Compartment	Prostor pouze pro množství (bez objemu)
PElimination	Output	Eliminace prvního řádu (nevázaného léčiva)
PTransport	Transfer	Přepřava prvního řádu mezi lumeny
PDiffusion	Transfer	Distribuce prvního řádu (nevázaného léčiva)
TBody	Compartment	Celkové množství v těle

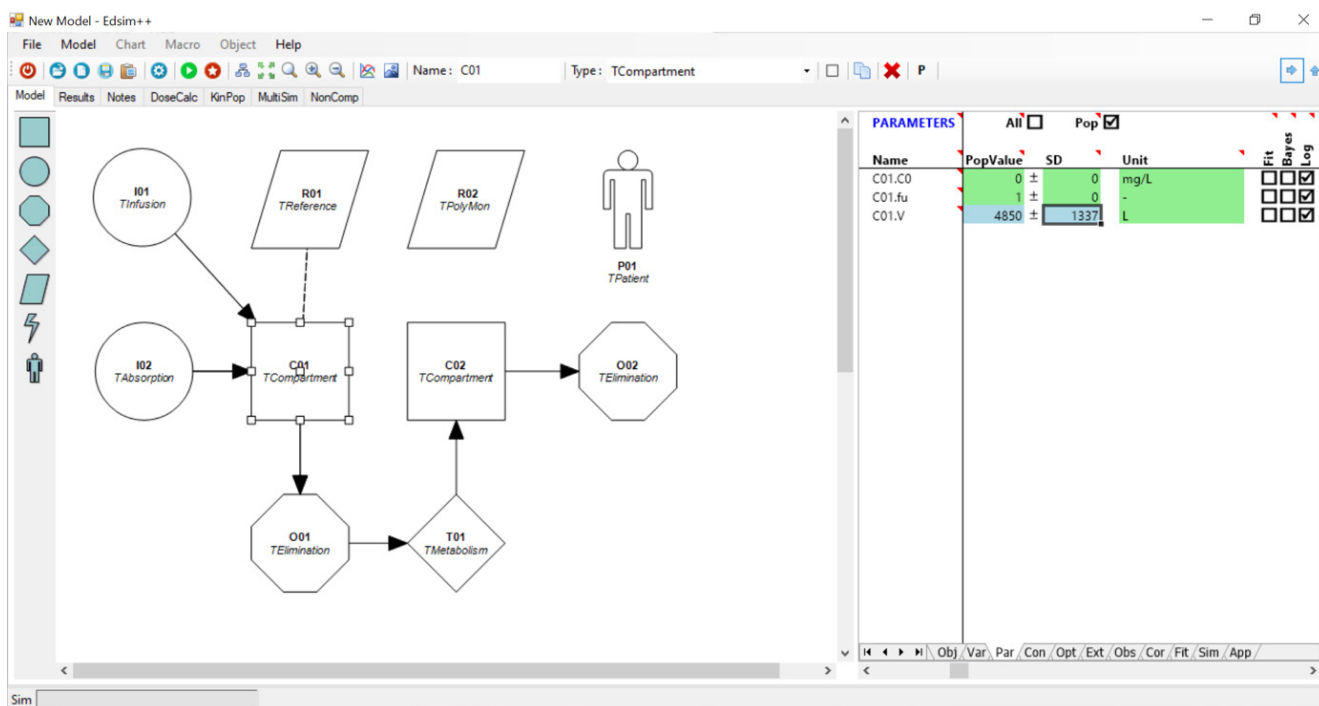
Tabulka 3 – Přehled tříd PBPK v systému Edsim++

Všechna jednotlivá data pacientů jdou do databáze. Tato data jsou poté analyzována pomocí modelu KinPop++, který nám umožňuje provádět modelování populace a upřesnit původní model populace. To představuje druhý, tzv. dlouhodobý cyklus. KinPop++ používá Iterative Two-Stage Bayesian Technique pro populační farmakokinetickou analýzu [3]. Při využití standardní metody nejmenších čtverců je určen kvadrát rozdílu mezi pozorovanými koncentracemi a odhadovanou koncentrací dělený přesností měření koncentrace. Poté jsou sečteny váhované kvadráty pro každé pozorování a výsledkem je účelová funkce. Proces optimalizace znamená změnu parametrů pro minimalizaci účelové funkce. Při Bayesovském přizpůsobení se do rovnice účelové funkce přidává rozdíly mezi parametry jednotlivce a populace dělený přesností parametru populace jakožto váhovým faktorem. Tento optimalizační proces je popsán pro jednoho pacienta. Více pacientů znamená více individuálních parametrů. Průměr parametrů jednotlivců je považován za nový parametr populace a je zapsán do rovnice účelové funkce. Tento proces se nazývá iterace populačního cyklu.

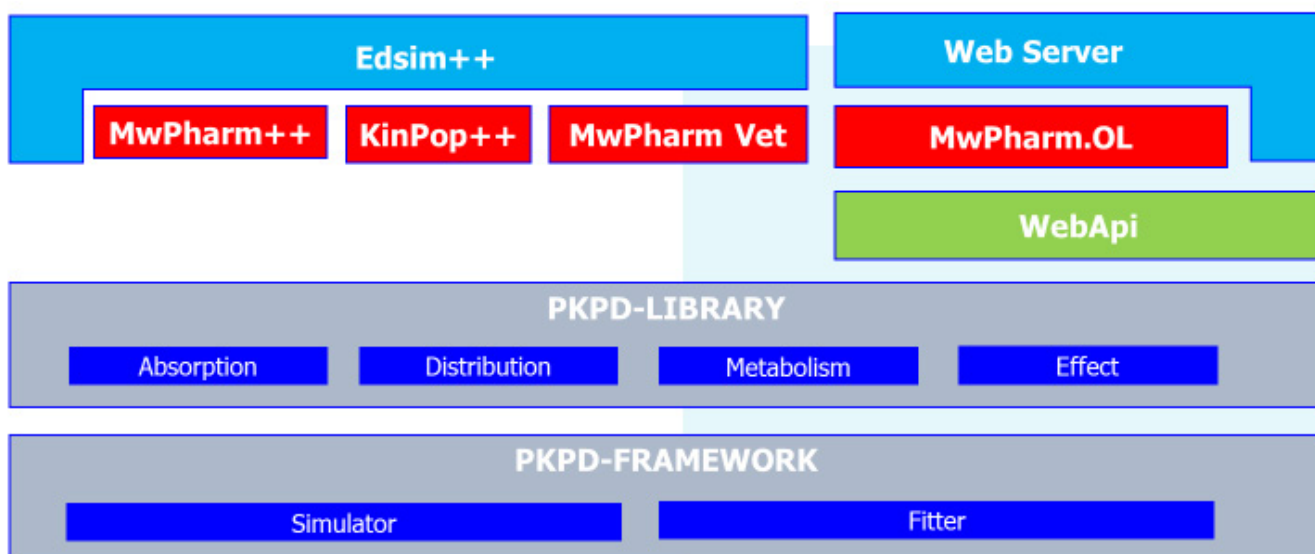
Architektura systému MwPharm obsahující moduly KinPop++ a MwPharm++ a knihovnu pro PKPD modelování je zobrazena na obrázku 4.

8 Závěr

Vytvářený výukový materiál nad platformou PBPK je určen pro studenty a uživatele z oblasti lékařství, farmacie ale i biomedicínského inženýrství a informatiky. Materiál je koncipován jako komplexní zdroj informací potřebných nejen pro práci s modelovacím nástrojem Edsim++, ale také zdroj základních teoretických znalostí potřebných v oblasti modelování biologických systémů. Teoretická část výukového materiálu obsahuje potřebné znalosti v oborech kybernetiky, obecné teorie řízení a odhadu parametrů a adekvátnosti struktury modelu. Výukový materiál obsahuje také část věnovanou molekulární biologii a genetice, neboť tvoří stále podstatnější prvek v procesu optimalizace dávkování léčiva. V dalších částech jsou popsány procesy modelování a simulace farmakokinetických procesů a doplňují je příklady z této oblasti. V následujícím období je



Obrázek 3 – Příklad dvoukompartimentového modelu pro Atorvasatin s otevřeným oknem pro zadání parametrů prvního kompartmentu



Obrázek 4 – Architektura systému MwPharm

hlavním úkolem v rámci výukových materiálů finální propojení jednotlivých částí, sladění formátů, doplnění potřebnými křížovými odkazy, sladění příkladů a další úpravy finální podoby výukového materiálu.

Poděkování

Práce je podporována grantem Ministerstva průmyslu a obchodu TRIO FV40426 Nadstavbová platforma PKPB.

Literatura

- [1.] Potůček, J. (2009). *Metodologie modelování biologických systémů*. České vysoké učení technické v Praze, ISBN 978-80-01-04412-4.
- [2.] Jacquez, J.A. (1996) *Compartmental Analysis in Biology and Medicine*, BioMedware.
- [3.] Proost, J.H., Eleveld, D.J. (2006) *Performance of an Iterative Two-Stage Bayesian Technique for Population Pharmacokinetic Analysis of Rich Data Sets*. *Pharmaceutical Research* [online]. 2006, 23(12), 2748-2759, DOI: 10.1007/s11095-006-9116-0. ISSN 0724-8741.
- [4.] Punt N.C. (2017) *Edsim++ PBPK - Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling*. Technická zpráva, Mediware, a.s.
- [5.] Dudková, D., Punt N.C. (2020) *Edsim++ PKPD a PBPK Manuál*, Mediware, a.s. Vytvořeno pro záměr grantu TRIO FV40426

- [6.] Smit C., Wasmann R.E., Goulooze S.C., Hazebroek E.J., Van Dongen H.P.A., Burgers D.M.T., Mouton J.W., Brüggemann R.J.M., Knibbe C.A.-J. Individualized dosing of gentamicin in (morbidly) obese patients: a clinical study. Poster #P2226 (Ziekenhuis | R & D | Academie)
- [7.] Potočka E., Baughman R. A., Derendorf H. (2011) Population Pharmacokinetic Model of Human Insulin Following Different Routes of Administration. *Journal of Clinical Pharmacology*. 51. 1015-1024
- [8.] Tsamandouras N, Guo Y, Wendling T, Hall S, Galetin A, Aarons L. (2017) Modelling of atorvastatin pharmacokinetics and the identification of the effect of a BCRP polymorphism in the Japanese population. *Pharmacogenet Genomics*. 27(1):27-38. doi: 10.1097/FPC.0000000000000252. PMID: 27787353.

Kontakt

Michal Huptych
ČVUT v Praze, CIIRC
Jugoslávských partyzánů 1580/3
160 00 Praha 6
tel: +420-22435-4168
e-mail: michal.huptych@cvut.cz
<https://beat.ciirc.cvut.cz/people/michal-huptych/>